



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 311/58, 335/06, 405/06, C07C 65/28, C07D 213/79, 409/06, A61K 31/35	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/56783 (43) Date de publication internationale: 17 décembre 1998 (17.12.98)
--	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01238

(22) Date de dépôt international: 12 juin 1998 (12.06.98)

(30) Données relatives à la priorité:
97/07358 13 juin 1997 (13.06.97) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (CIRD GALDERMA) [FR/FR]; 635, route des Lucioles, Sophia Antipolis, F-06560 Valbonne (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BERNARDON, Jean-Michel [FR/FR]; 21, chemin Plan Bergier, F-06650 Le Rouret (FR). TROUILLE, Simon [FR/FR]; 11, chemin de la Péade, F-06650 Le Rouret (FR).

(74) Mandataire: STALLA-BOURDILLON, Bernard; Nony & Associés, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

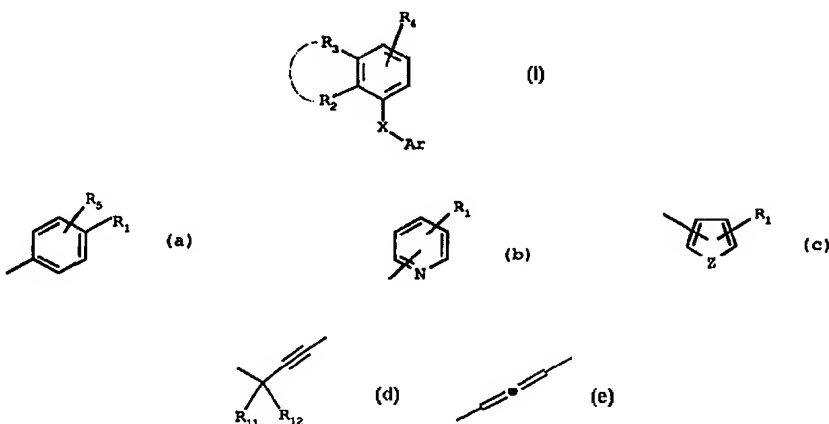
*Avec rapport de recherche internationale.**Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.*

(54) Title: BI-AROMATIC COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: COMPOSES BI-AROMATIQUES ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT

(57) Abstract

The invention concerns bi-aromatic compounds of formula (I) in which Ar represents (a), (b) or (c); Z being O or S, R₁ is -CH₃, -CH₂-O-R₆, -OR₆ or -COR₇; R₂ is -OR₈, -SR₈ or a polyether radical if in the latter case R₄ is C₁-C₂₀ alkyl and is in ortho or meta position relative to X-Ar; R₃ is alkyl or R₂ and R₃ together form a cycle optionally interrupted by O or S; R₄ is H, halogen, C₁-C₂₀ alkyl, -OR₈, a polyether or aryl radical; R₅ is H, halogen, C₁-C₂₀ alkyl or -OR₈; R₆ is H, alkyl or -COR₉; R₇ is H, alkyl, -N(r')(r'') or -OR₁₀; R₈ is H, alkyl or -COR₉; R₉ is alkyl; R₁₀ is H, C₁-C₂₀ alkyl, alkenyl, monohydroxyalkyl or polyhydroxyalkyl, aryl or aralkyl or a sugar residue, r' and r'' are H, alkyl, mono- or polyhydroxyalkyl, aryl, an amino acid or sugar residue or together form a heterocycle, X represents a radical of formula (d) or (e) in which R₁₁ is H or -OR₆; R₁₂ is H or alkyl; or R₁₁ and R₁₂ form an oxo radical, and the salts, optical and geometrical isomers of the compounds of formula (I).



(57) Abrégé

Composés bi-aromatiques répondant à la formule (I): Ar représentant (a), (b) ou (c); Z étant O ou S, R₁ est -CH₃, -CH₂-O-R₆, -OR₆ ou -COR₇; R₂ est -OR₈, -SR₈ ou un radical polyéther si dans ce dernier cas R₄ est C₁-C₂₀ alkyle et est en ortho ou méta par rapport à X-Ar; R₃ est alkyle ou R₂ ou R₃ ensemble forment un cycle éventuellement interrompu par O ou S; R₄ est H, halogène, C₁-C₂₀ alkyle, -OR₈, un radical polyéther ou aryle; R₅ est H, halogène, C₁-C₂₀ alkyle ou -OR₈; R₆ est H, alkyle ou -COR₉; R₇ est H, alkyle, -N(r')(r'') ou -OR₁₀; R₈ est H, alkyle ou -COR₉; R₉ est alkyle; R₁₀ est H, C₁-C₂₀ alkyle, alkényle, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle ou un reste de sucre, r' et r'' sont H, alkyle, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle, un reste d'acide aminé ou de sucre ou ensemble forment un hétérocycle, X représente un radical de formule (d) ou (e); R₁₁ étant H ou -OR₆; R₁₂ est H ou alkyle, ou R₁₁ et R₁₂ forment un radical oxo, et les sels, isomères optiques et géométriques des composés de formule (I).

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

COMPOSES BI-AROMATIQUES ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT

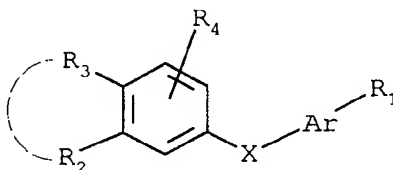
L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés bi-aromatiques dont les noyaux aromatiques sont
5 reliés par un radical divalent propynylène ou allénylène. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les
10 domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations
15 dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une
20 application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

Il a déjà été décrit dans l'EP-661 258 des composés bi-aromatiques
25 dont les noyaux aromatiques sont reliés par une liaison divalente propynylène, en tant que substances actives dans des compositions pharmaceutiques ou cosmétiques.

Les composés selon l'EP-661 258 répondent à la formule générale suivante :



30

dans laquelle :

Ar est un radical divalent aromatique éventuellement substitué par un radical R5 ou hétéroaromatique éventuellement substitué par un radical R6 lorsque l'hétéroatome est l'azote,

R_1 représente H, $-CH_3$, $-CH_2OR_6$, $-OR_6$, $-COR_7$ ou $-S(O)_tR_9$, t étant 0, 1 ou 2,

R_2 et R_3 représentent H, alkyle en C_1-C_{20} , $-OR_6$ ou $-SR_6$,

ou R_2 et R_3 pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyles et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

R_4 et R_5 représentent H, un halogène, alkyle inférieur ou $-OR_6$,

R_6 représente H, alkyle inférieur ou $-COR_9$,

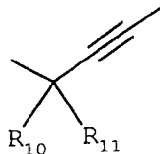
R_7 représente H, alkyle inférieur, $-N \begin{array}{l} \diagup R \\ \diagdown R' \end{array}$ ou $-OR_8$,

R_8 représente H, alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_{20} , alkényle, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre ou d'acide aminé ou de peptide,

R_9 représente alkyle inférieur,

R et R' représentent H, alkyle inférieur, mono ou polyhydroxyalkyle, aryle éventuellement substitué ou un reste de sucre, d'acide aminé ou de peptide ou R et R' pris ensemble forment un hétérocycle, et

X représente un radical divalent qui, de droite à gauche ou inversement, a pour formule :



dans laquelle :

R_{10} représente H, alkyle inférieur ou $-OR_6$,

R_{11} représentant $-OR_6$,

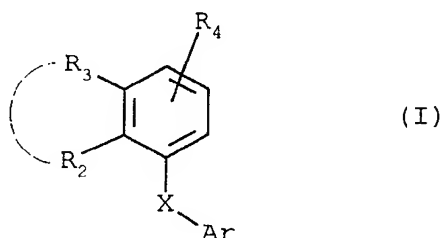
ou R_{10} et R_{11} pris ensemble forment un radical oxo ($=O$),

et les sels desdits composés de formule ci-dessus lorsque R_1 représente une fonction acide carboxylique et les isomères optiques et géométriques de ces dits composés.

Les composés selon la présente invention, par rapport à ceux de l'EP-661 258, se distinguent essentiellement par le fait que le substituant $-X-Ar-R_1$ est en position ortho du radical R_2 ou du cycle à 5 ou 6 chaînons lorsque R_2 et R_3 sont pris ensemble, alors que dans l'EP-661 258, le substituant $-X-Ar-R_1$ se trouve en position méta.

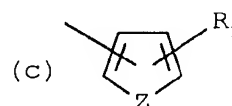
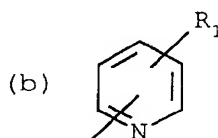
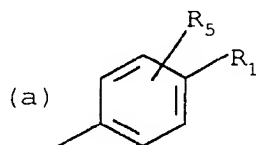
On a en effet constaté de façon inattendue et surprenante que cette modification de structure permettait d'en augmenter de façon significative les propriétés pharmaceutiques et cosmétiques et en outre d'en diminuer certains effets secondaires.

5 La présente invention a donc pour objet de nouveaux composés qui peuvent être représentés par la formule générale suivante :



dans laquelle :

Ar représente un radical choisi parmi les formules (a) à (c) suivantes :



Z étant un atome d'oxygène ou de soufre,

R₁ représente -CH₃, -CH₂-O-R₆, -OR₆ ou -COR₇,

15 R₂ représente -OR₈, -SR₈ ou un radical polyéther si dans ce dernier cas R₄ représente alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀ et est en position ortho ou méta par rapport à la liaison X-Ar,

R₃ représente alkyle inférieur, ou

20 R₂ et R₃ pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par au moins un méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

R₄ représente H, un halogène, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, -OR₈, un radical polyéther ou aryle,

R₅ représente H, un halogène, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀ ou un radical -OR₈,

25 R₆ représente H, alkyle inférieur ou un radical -COR₉,

R₇ représente H, alkyle inférieur, ou -OR₁₀,

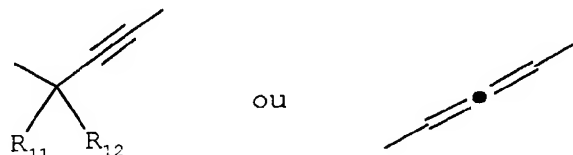
R₈ représente H, alkyle inférieur ou -COR₉,

R₉ représente alkyle inférieur,

R₁₀ représente H, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, alkényle, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste de sucre,

5 r' et r'' représentent H, alkyle inférieur, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle éventuellement substitué, un reste d'acide aminé ou de sucre ou pris ensemble avec l'atome d'azote forment un hétérocycle,

X représente un radical divalent qui, de droite à gauche ou inversement, a pour formule :



10 R₁₁ représentant H ou -OR₆, R₆ ayant la même signification que ci-dessus,

R₁₂ représentant H ou alkyle inférieur, ou

R₁₁ et R₁₂ pris ensemble forment un radical oxo (=O),

15 et les sels des composés de formule (I) lorsque R₁ représente une fonction acide carboxylique ainsi que les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I).

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme d'un sel, il s'agit de préférence d'un sel d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

20 Selon la présente invention, on entend par alkyle inférieur un radical en C₁-C₆, de préférence les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, et hexyle.

25 Par alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, hexyle, heptyle 2-éthylhexyle, octyle, nonyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

Par monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de préférence 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

30 Par polyhydroxyalkyle, on entend un radical ayant de préférence 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

Par radical polyéther, on entend un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 atomes d'oxygène ou de soufre, tels que les

radicaux méthoxyméthyl éther, méthoxyéthoxyméthyl éther ou méthylthiométhyl éther.

Par aryle, on entend un radical pyridinique, un radical thiophényle ou un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle, une fonction nitro, un alkyle inférieur, un radical CF₃, un radical amino éventuellement protégé par une fonction acétyle ou éventuellement substitué par un ou deux alkyle(s) inférieur(s), un radical alkoxy ou un radical polyéther. On entend de préférence, par aryle un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle, une fonction nitro, un alkyle inférieur, un radical CF₃, un radical amino éventuellement protégé par une fonction acétyle ou éventuellement substitué par un ou deux alkyle(s) inférieur(s), un radical alkoxy ou un radical polyéther, ce dernier étant tel que défini ci-dessus.

Lorsque le substituant est un radical alkoxy, celui-ci est de préférence en C₁ - C₁₂ tels que notamment les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, hexyloxy, heptyloxy, octyloxy et nonyloxy.

Par aralkyle, on entend de préférence le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par alkényle, on entend un radical ayant de préférence 1 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

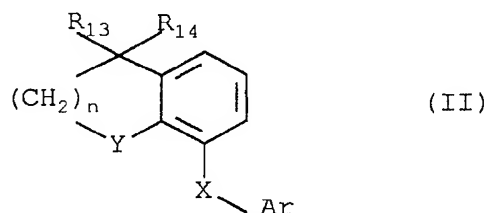
Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment du glucose, du galactose ou du mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptides ou de tripeptides résultant de la combinaison d'acides aminés.

Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un alkyle inférieur en C₁-C₆ ou un mono- ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

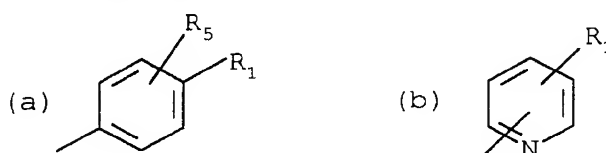
Lorsque R₄ et R₅ représente un halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de chlore et de brome.

Selon une forme de réalisation préférée, les composés selon l'invention répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle :

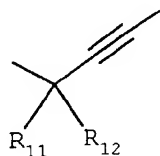
5 Ar représente un radical de formule (a) ou (b) suivante :



R₁ représente -COR₇,

R₅ et R₇ étant tels que définis ci-dessus pour la formule (I),

X représente un radical divalent qui, de droite à gauche ou
10 inversement, a pour formule :



R₁₁ et R₁₂ représentent H,

R₁₃ et R₁₄, identiques ou différents, représentent H ou -CH₃,

Y représente un atome d'oxygène ou de soufre, un radical divalent
15 méthylène, éthylidène ou isopropylidène, et
n est 1 ou 2.

Parmi les composés répondant aux formules (I) et (II) ci-dessus selon la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

20 - 2-Hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoate de méthyle,

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoïque,

25

- 2-Hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoate de méthyle,

- Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl] benzoïque,

5 - 2-Hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]
benzoate de méthyle,

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoïque,

10

- 4-[3-Hydroxy-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

15 - Acide 4-[3-hydroxy-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

- Acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

20 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-
benzoate d'éthyle,

- Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,

25

- Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

30 - 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

- Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,

35 - 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

- 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phényl)-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

5 - 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

- Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,

10 - Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

- 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

15 - Acide 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,

20 - 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

- Acide 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,

25 - 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-méthoxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

- Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-méthoxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,

30 - 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzoate de méthyle,

35 - 6-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-nicotinate d'éthyle,

- 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzaldéhyde,

- 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-phénol,
- 4-[3-(5-tert-butyl-4-hydroxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,
- Acide 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,
- Acide 4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoïque,
- Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-1-naphtyl)-prop-1-ynyl] benzoïque,
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-1-naphtyl)-prop-1-ynyl]benzoïque,
- 2-Hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl] benzoate de méthyle,
- Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl] benzoïque,
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoïque,
- 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzamide,
- N-éthyl-4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzamide,
- N-(4-hydroxyphényl)-4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzamide,
- Morpholide de l'acide 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

- Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-2-ynyl]-benzoïque,

5 - Acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-1-yl)-prop-2-ynyl]-benzoïque,

- Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-6-phényl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

10 - Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-6-phényl-chroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

- Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-6-phényl-thiochroman-8-yl)-prop-2-ynyl]-benzoïque,

15 - Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-6-p-tolyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

20 - Acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-2-ynyl]-benzoïque,

- Acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-p-tolyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

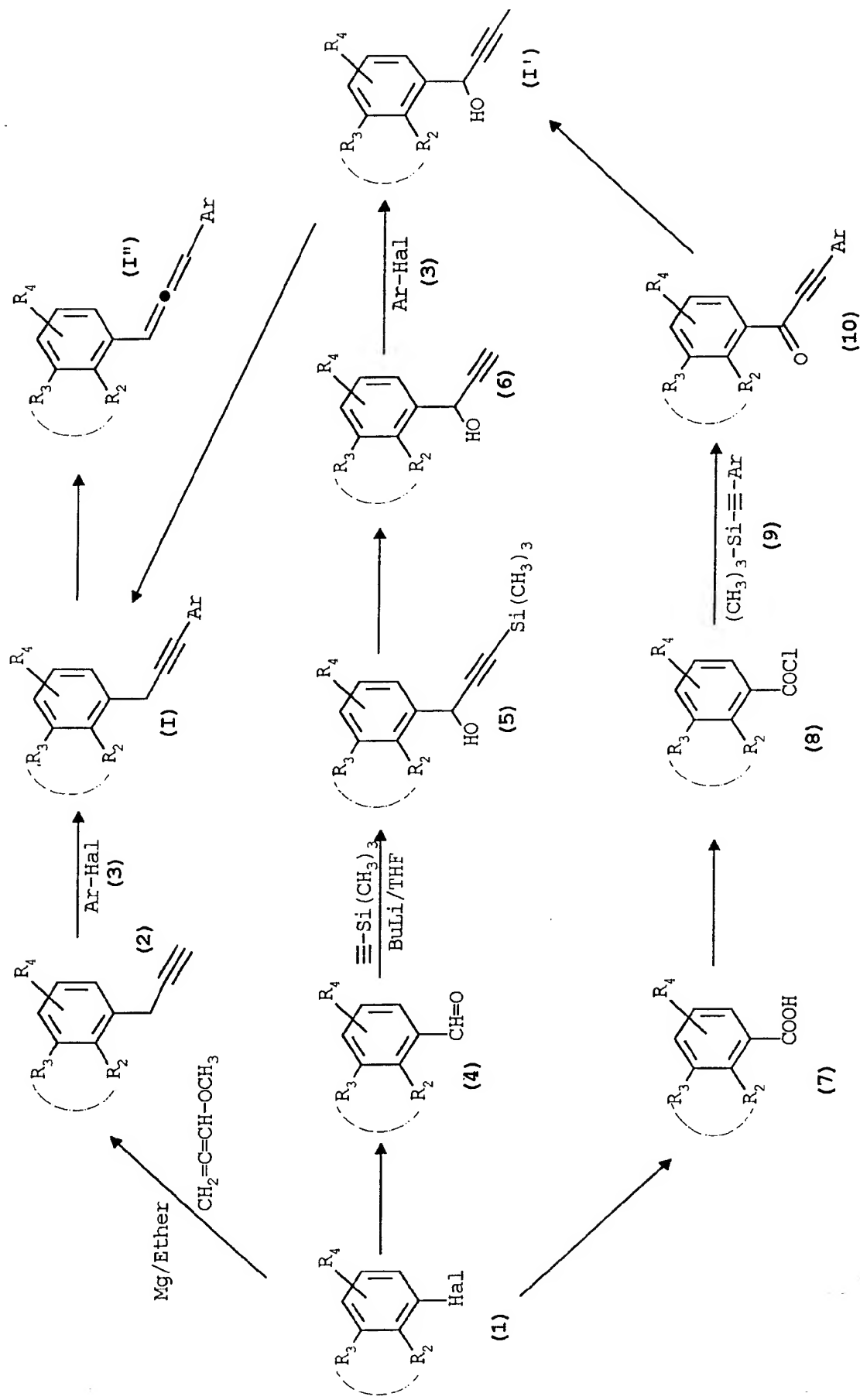
25 - Acide 4-(3-[3-(4-méthoxy-phényl)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl]-prop-1-ynyl)-benzoïque,

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-p-tolyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque et

30 - Acide 3-hydroxy-4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque.

35 La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I) ci-dessus selon le schéma réactionnel donné au Tableau A.

Tableau A



Les composés de formule (I) peuvent être préparés à partir d'un dérivé halogéné (1), de préférence bromé ou iodé, par transformation en dérivé magnésien puis réaction avec du méthoxyallène en présence de CuBr et obtention du dérivé propargylique (2). Ce dernier est ensuite couplé avec un dérivé halogéné (3), de préférence iodé ou bromé, en présence d'un catalyseur au palladium, par exemple le chlorure de bis-(triphenylphosphine)-palladium(II), dans un solvant, tel la triéthylamine.

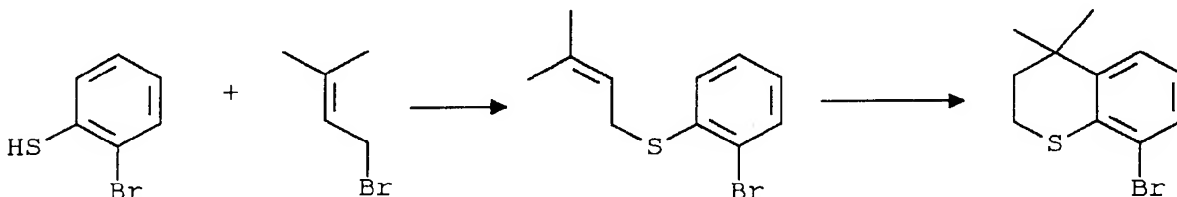
Les composés de formule (I) peuvent être aussi préparés par une suite de réactions comprenant l'action du triméthylsilyl acétylénure de lithium sur un composé aldéhydique (4) et déprotection avec du fluorure de tétrabutylammonium dans le THF et obtention de l'alcool propargylique (6). Par couplage de ce dernier avec un dérivé halogéné (3), de préférence iodé ou bromé, en présence d'un catalyseur au palladium, par exemple le chlorure de bis-(triphenylphosphine)-palladium(II), et dans un solvant, tel la triéthylamine, on obtient le composé hydroxylé selon l'invention de formule (I'). Ce dernier, par réduction de la fonction alcool en carbure, en présence d'iodure de triméthylsilane dans un solvant tel l'hexane ou par transfert d'hydrure à partir d'un silane, tel le triéthylsilane, en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans un solvant chloré tel le chlorure de méthylène conduit au composé de formule (I).

Les composés de formule (I) peuvent encore être préparés par une suite de réactions comprenant l'action d'un chlorure de benzoyle de formule (8) avec un dérivé acétylénique de formule (9) en présence d'un acide de Lewis (par exemple AlCl_3) dans un solvant chloré, tel le dichlorométhane. La cétone acétylénique (10) ainsi obtenue est réduite en composé hydroxylé selon l'invention (I') par action d'un hydrure alcalin, tel le borohydrure de sodium, dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol). La réduction de la fonction alcool de (I') en carbure est effectuée comme précédemment et conduit au composé de formule (I).

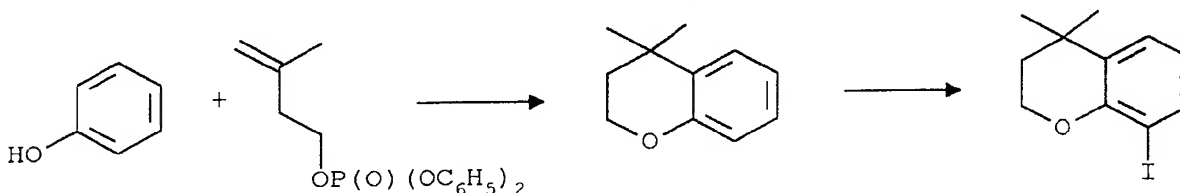
Les composés alléniques de formule (I'') peuvent être préparés par chauffage des composés de formule (I) en présence d'une base (NaOH , Et_3N , DBU) dans un solvant tel l'heptane ou le THF.

Les produits de départ pour la synthèse des composés préférés de formule (II) peuvent être obtenus selon différents schémas réactionnels en fonction de la signification du radical Y.

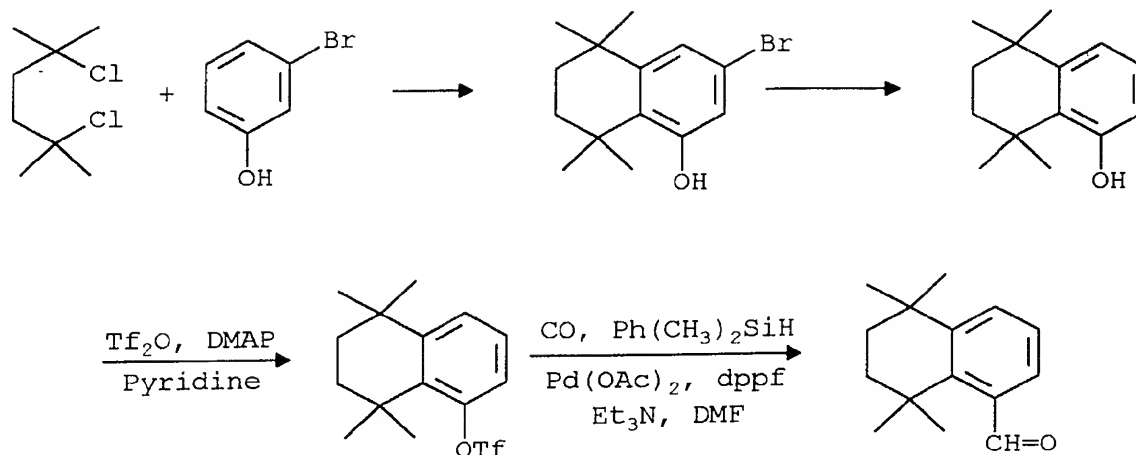
Lorsque Y représente un atome de soufre, R₁₃ et R₁₄ représentant -CH₃ et n=2, c'est-à-dire des dérivés 4,4-diméthyl thiochromanyles, ceux-ci peuvent être obtenus à partir du 2-bromothiophénol par couplage avec le 4-bromo-2-méthyl-2-butène en présence de carbonate de potassium ou d'hydruure de sodium dans le DMF puis cyclisation soit en présence d'acide p-toluène sulfonique soit en présence de chlorure d'aluminium ou encore d'acide polyphosphorique selon le schéma réactionnel suivant :



Lorsque Y représente un atome d'oxygène, R₁₃ et R₁₄ représentant -CH₃ et n=2, c'est-à-dire des dérivés 4,4-diméthyl chromanyles, ceux-ci peuvent être obtenus à partir du phénol par réaction avec le 3-méthyl-3-butèn-1-yl phosphate de diphenyle en présence de chlorure stannique puis lithiation en présence de butyl-lithium et de tétraméthyléthylènediamine et réaction avec le diiodométhane (K. MCWILLIAMS, J. Org. Chem., 1966, 61, 7408-14) selon le schéma réactionnel suivant :

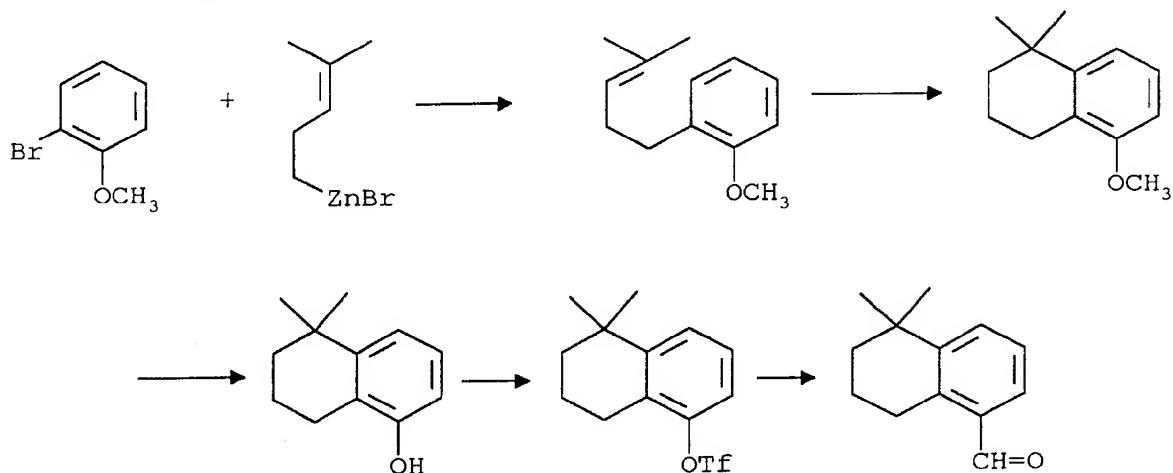


Lorsque Y représente un radical isopropylidène, R₁₃ et R₁₄ représentant -CH₃ et n=2, c'est-à-dire des dérivés tétrahydro-tétraméthylnaphtalényles, ceux-ci peuvent être obtenus à partir du 3-bromophénol par réaction avec le 2,5-dichloro-2,5-diméthylhexane en présence de chlorure d'aluminium puis hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon et d'acide formique ou d'hydrogène et formation du dérivé triflate puis hydroformulation (H. KOTSUKI, Synthesis, 1996, 470-2) selon le schéma réactionnel suivant :



- 5 Lorsque Y représente un radical méthylène, R₁₃ et R₁₄ représentant -CH₃ et n=2 c'est-à-dire des dérivés tétrahydrodiméthyl naphthalényles, ceux-ci peuvent être obtenus à partir du 2-bromo-anisole par couplage avec le dérivé zincique du 1-bromo-4-méthylpent-3-ène en présence d'un catalyseur au palladium par exemple PdCl₂/(dppf) (R.L. DANHEISER, J. Org.
- 10 Chem., 1995, 60, 8341-8350) puis cyclisation en présence d'un acide de Lewis par exemple le chlorure d'aluminium, puis déméthylation avec BBr₃, formation du triflate et hydroformylation comme décrit ci-dessus.

Cette suite de réactions pouvant être représentée par le schéma réactionnel suivant :



- 20 Lorsque R₁ représente -COOH, les composés sont préparés en protégeant R₁ par un groupe protecteur de type alkyle, allylique ou tert-butylque.

Le passage à la forme libre peut être effectué :

- dans le cas d'un groupe protecteur alkyle au moyen de soude ou d'hydroxyde de lithium dans un solvant alcoolique tel le méthanol ou dans le THF ;

5 - dans le cas d'un groupe protecteur allylique au moyen d'un catalyseur tel certains complexes de métaux de transition en présence d'une amine secondaire telle la morpholine ;

- dans le cas d'un groupe protecteur de type tert-butylique au moyen d'iodure de triméthylsilane.

10 Lorsque R_1 est -OH, les composés peuvent être obtenus à partir de l'acide correspondant par réduction en présence d'hydrure double de lithium et d'aluminium.

Lorsque R_1 est $-\text{CON} \begin{array}{l} \nearrow r' \\ \searrow r'' \end{array}$ les composés peuvent être obtenus par

15 transformation de l'acide correspondant en chlorure d'acide par exemple avec du chlorure de thionyle puis réaction avec l'ammoniaque ou une amine appropriée.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

20 Ces composés présentent une activité dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de souris (Cancer Research 43, p.5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction par le TPA chez la souris (Cancer Research 38, p.793-801, 1978). Ces tests montrent les activités des composés respectivement dans les domaines de la différenciation et de
25 la prolifération cellulaire.

Dans le test de différenciation des cellules (F9), il est possible d'évaluer une activité agoniste, comme une activité antagoniste aux récepteurs de l'acide rétinoïque. En effet, un antagoniste est inactif lorsqu'il est seul dans ce test, mais inhibe partiellement ou totalement
30 l'effet produit par un rétinoïde agoniste sur la morphologie et sur la sécrétion de l'activateur plasminogène. Ces composés présentent donc également une activité dans un test qui consiste à identifier des molécules antagonistes des RARs, tel que décrit dans la demande de brevet français n° 95-07302 déposée le 19 Juin 1995 par la Demanderesse. Ce test
35 comprend les étapes suivantes : (i) on applique topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'une molécule

agoniste des RARs, (ii) on administre par voie systémique ou topique sur ce même mammifère ou sur cette même partie de la peau du mammifère, avant, pendant ou après l'étape (i), une molécule susceptible de présenter une activité antagoniste des RARs et (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère. Ainsi, la réponse à une application topique sur l'oreille d'un mammifère d'une molécule agoniste des RARs qui correspond à une augmentation de l'épaisseur de cette oreille peut être inhibée par l'administration par voie systémique ou topique d'une molécule antagoniste des RARs.

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines des traitements suivants :

1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée telle que l'eczéma, ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,

6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,

10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple,

11) pour traiter ou prévenir des états cancéreux ou précancéreux,

12) pour traiter les affections inflammatoires telles que l'arthrite,

13) pour traiter toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,

14) pour prévenir ou traiter l'alopécie,

15) pour traiter les affections dermatologiques ou générales à composante immunologique, et

16) pour traiter les affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose.

Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -cétoacides ou leurs dérivés ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase ou SOD, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -cétoacides ou leurs dérivés, on entend par exemple l'acide lactique, l'acide malique, l'acide citrique, l'acide glycolique, l'acide mandélique, l'acide tartrique, l'acide glycérique ou l'acide ascorbique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on

entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) telle que
5 définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

Les compositions pharmaceutiques sont destinées notamment au traitement des affections susmentionnées, et sont caractérisées par le fait qu'elles contiennent un support pharmaceutiquement acceptable et
10 compatible avec le mode d'administration retenu, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

15 Par voie entérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se
20 présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

25 Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base des composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de
30 suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée du principe actif. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon
35 l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photoinduit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques tous ces derniers composés étant tels que définis ci-dessus.

La présente invention a donc également pour objet une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, ladite composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampooing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions pharmaceutiques et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs et notamment : des agents mouillants, des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféique ou l'acide kojique ; des émollients ; des agents hydratants comme le glycérol, le

PEG 400, la thiamorpholinone et ses dérivés ou bien encore l'urée ; des agents . antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle ; des antibiotiques comme
5 l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamysine et ses esters, les tétracyclines ; des agents antifongiques tels que le kétokonazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3 ; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl
10 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,4-diphénylimidazolidine 2,4-dione) ; des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ; des caroténoïdes et, notamment le β -carotène ; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés ; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs
15 esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents
20 modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation des composés
25 actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations pharmaceutiques et cosmétiques à base de ces composés.

EXEMPLE 1

30

2-Hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-vnyl]benzoate de méthyle.

35

(a) 4,4-diméthyl-8-iodochromane.

Dans un tricol et sous argon, on introduit 2,00 g (12,3 mmoles) de

4,4-diméthylchromane et 30 ml d'éther éthylique. On ajoute goutte à goutte 2,4 ml (15,9 mmoles) de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), refroidit à -78°C et ajoute goutte à goutte 5,9 ml (14,8 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane). On laisse remonter la température à -

20°C en deux heures, puis à température ambiante et agite pendant douze heures. Dans un autre tricol et sous argon, on introduit 1,3 ml (16,0 mmoles) de diiodométhane et 15 ml d'éther éthylique. On refroidit à 0°C et introduit la solution précédente préalablement refroidie à -78°C, puis laisse remonter à la température ambiante et agite pendant douze heures.

On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec de l'heptane. Après évaporation des solvants, on recueille 1,30 g (37%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune pâle.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 6H), 1,84 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 4,28 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 6,62 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 7,8 / 1,5 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 7,7 / 1,5 Hz).

(b) méthoxyallène.

Dans un tricol et sous argon, on introduit 210 ml (2,5 moles) de propargyl méthyléther et 12,00 g (110,0 mmoles) de tert-butyrate de potassium. On chauffe à reflux pendant trois heures et distille le milieu réactionnel sous la pression atmosphérique. On recueille la fraction passant à 51°C pour obtenir 153,50 g (88%) du composé attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,41 (s, 3H), 5,48 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 6,77 (t, 1H, J = 5,9 Hz).

(c) 3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-yne.

Dans un tricol et sous argon, on introduit 280 mg (11,5 mmoles) de magnésium activé par 1 goutte de dibromoéthane. On ajoute goutte à goutte une solution de 3,00 g (10,4 mmoles) de 4,4-diméthyl-8-iodochromane dans 15 ml d'éther éthylique de manière à maintenir le reflux du solvant, et agite à 35°C pendant quinze minutes. On refroidit ensuite le milieu

réactionnel à -5°C, ajoute 40 mg (0,2 mmole) de CuI et introduit goutte à goutte une solution composée de 1,24 g (17,7 mmole) de methoxyallène dans 5 ml d'éther éthylique. On agite pendant une heure à -5°C, laisse remonter à la température ambiante et agite deux heures. On verse le milieu réactionnel sur une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec de l'heptane. Après évaporation des solvants, on recueille 1,30 g (65%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 6H), 1,83 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,15 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 3,52 (d, 2H, J = 2,7 Hz), 4,21 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 6,87 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 7,9 / 1,5 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 7,4 / 1,5 Hz).

(d) 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoate de méthyle.

Dans un tricol et sous argon, on introduit 1,18 g (5,9 mmole) de 3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-1-propyne, 1,60 g (5,9 mmole) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle et 60 ml de triéthylamine. On dégaze le milieu réactionnel par barbotage d'azote, et introduit 332 mg (0,46 mmole) de chlorure de bis(triphénylphosphine) palladium(II), 134 mg d'iodure de cuivre et agite à la température ambiante pendant huit heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par de l'acétate d'éthyle et de l'acide chlorhydrique (1N), décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec l'heptane. Après évaporation des solvants, on obtient une huile qui cristallise lentement et que l'on recristallise dans l'heptane. On recueille 1,00 g (50%) de 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 92-93°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,34 (s, 6H), 1,84 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,75 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,23 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 6,89 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,95 (dd, 1H, J = 8,2 / 1,5 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 10,73 (s, 1H).

EXEMPLE 25 Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 860 mg (2,5 mmoles) de l'ester
méthylique obtenu à l'exemple 1(d), 1,00 g (25,0 mmoles) d'hydroxyde de
10 lithium et 50 ml de THF. On chauffe à reflux pendant 18 heures et évapore
à sec le milieu réactionnel. On reprend le résidu par de l'eau, acidifie
à pH 1, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique,
sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On triture le résidu dans
15 l'heptane, filtre et recueille 560 mg (70%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-
diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoïque, sous la forme d'un solide
blanc de point de fusion 182-183°C.

¹H NMR (DMSO D6) δ 1,29 (s, 6H), 1,79 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,72 (s, 2H),
4,20 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 6,67 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,76 à 6,79 (m, 2H),
7,05 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,6 Hz).

EXEMPLE 325 2-Hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl] benzoate
de méthyle.

(a) 4,4-diméthylchroman-8-yl-carboxaldéhyde.

30 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 14,40 g (50,0
mmoles) de 4,4-diméthyl-8-iodochromane et 50 ml de THF. A - 78°C, on
ajoute goutte à goutte 22 ml (55,0 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans
l'hexane), agite 30 minutes puis ajoute 4,2 ml (55,0 mmoles) de DMF et
laisse remonter à la température ambiante. On verse le milieu réactionnel
35 sur une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther
éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium,
évapore. On recueille 10,40 g (100%) du composé attendu, sous la forme

d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,36 (s, 6H), 1,86 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 4,29 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 6,91 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 7,7 / 1,7 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 7,9 / 1,7 Hz), 10,42 (s, 1H).

5

(b) α-éthynyl-4,4-diméthylchroman-8-yl-méthanol.

Dans un tricol, on introduit 7,6 ml (54,0 mmoles) de triméthylsilylacétylène et 50 ml de THF. A -78°C et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte une solution de 22 ml (54,0 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et laisse revenir à la température ambiante. Le milieu réactionnel est introduit goutte à goutte dans une solution froide (-78°C), composée de 9,30 g (49,0 mmoles) de 4,4-diméthylchroman-8-yl-carboxaldéhyde et de 50 ml de THF. On laisse le milieu réactionnel revenir à la température ambiante, verse sur une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On obtient 14,00 g (100%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune. 3,00 g (10,0 mmoles) de cette huile sont mélangés avec 50 ml de THF, et on ajoute goutte à goutte 11,5 ml (12,6 mmoles) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1,1 M dans le THF). On agite à la température ambiante pendant une heure, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 2,30 g (100%) du composé attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 6H), 1,81 à 1,88 (m, 2H), 2,59 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,11 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 4,7 Hz), 5,68 (dd, 1H, J = 6,1 / 2,0 Hz), 6,90 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 7,7 Hz).

30

(c) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl] benzoate de méthyle.

Dans un tricol, on introduit 3,00 g (13,9 mmoles) d'α-éthynyl-4,4-diméthyl chroman-8-yl-méthanol, 3,90 g (13,9 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle et 100 ml de triéthylamine. On dégaze le milieu réactionnel avec de l'azote pendant 30 minutes, puis ajoute

successivement 780 mg (1,1 mmole) de chlorure de bis (triphénylphosphine)palladium(II) et 320 mg (1,7 mmole) d'iodure de cuivre. On agite à la température ambiante pendant quatre heures, évapore à sec le milieu réactionnel, reprend le résidu obtenu par de l'eau et de l'éther éthylique. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange composé de 50% d'acétate d'éthyle et de 50% d'heptane. On recueille 2,85 g (56%) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl] benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 122-123°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,36 (s, 6H), 1,87 à 1,90 (m, 2H), 3,18 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 3,95 (s, 3H), 4,31 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 5,86 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 6,89 à 7,00 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,2 Hz).

EXEMPLE 4

Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl] benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 2,80 g (7,6 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 3(c), 3,20 g (76,5 mmoles) d'hydroxyde de lithium et 100 ml de THF. On chauffe à reflux pendant 18 heures et évapore à sec le milieu réactionnel. On reprend le résidu par de l'eau, acidifie à pH 1, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On triture le résidu dans l'heptane, filtre et recueille 660 mg (25%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl] benzoïque, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 225-227°C.

¹H NMR (CDCl₃ + 2 gouttes de DMSO D₆) δ 1,34 (s, 6H), 1,87 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,50 (s, 1H), 4,28 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 5,90 (s, 1H), 6,88 à 6,96 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 11,23 (br s, 1H).

EXEMPLE 5

5 2-Hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl] benzoate de méthyle.

(a) 2-bromo-1-(3-méthylbut-2-ènylthio)benzène.

10

Dans un tricol, on introduit 19,30 g (102,0 mmoles) de 2-bromothiophénol, 160 ml de DMF et 15,50 g (112,0 mmoles) de carbonate de potassium. On ajoute goutte à goutte 13 ml (112,0 mmoles) de 1-bromo-3-méthyl-2-butène et agite à la température ambiante pendant deux heures.

15 On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 26,00 g (99%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orangée.

1H NMR (CDCl₃) δ 1,65 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,56 (d, 2H, J = 7,7 Hz),
20 5,32 (td, 1H, J = 7,7 / 1,4 Hz), 6,96 à 7,06 (m, 1H), 7,22 à 7,26 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J = 7,7 Hz).

(b) 4,4-diméthyl-8-bromothiochromane.

25

Dans un tricol, on introduit 26,00 g (102,0 mmoles) de 2-bromo-1-(3-méthylbut-2-ènylthio)benzène, 180 ml de toluène et 23,20 g (122,0 mmoles) d'acide para-toluène sulfonique. On chauffe à reflux pendant quatre heures et évapore le milieu réactionnel à sec. On reprend par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, extrait avec de

30

l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec de l'heptane. On recueille 20,00 g (76%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orangée.

35

1H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 6H), 1,94 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,04 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 6,89 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 7,9 Hz).

(c) 3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-yne.

De manière analogue à l'exemple 1(c), à partir de 3,00 g (11,7 mmol) de 4,4-diméthyl-8-bromothiochromane, on obtient 710 mg (28%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune pâle.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,34 (s, 6H), 1,95 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,23 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 3,04 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,53 (d, 2H, J = 2,6 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,7 Hz).

(d) 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoate de méthyle.

Dans un tricol et sous argon, on introduit 670 mg (3,1 mmol) de 3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-yne, 860 mg (3,1 mmol) de 2-hydroxy-4-iodo benzoate de méthyle et 33 ml de triéthylamine. On dégaze le milieu réactionnel par barbotage d'azote, et introduit 174 mg (0,25 mmol) de bis(triphénylphosphine) palladium(II)chlorure, 71 mg d'iodure de cuivre et agite à la température ambiante pendant huit heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par de l'acétate d'éthyle et de l'acide chlorhydrique (1N), décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange composé de 99% d'heptane et de 1% d'acétate d'éthyle. Après évaporation des solvants, on recueille 1,50 g (75%) de 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,35 (s, 6H), 1,97 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,06 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,76 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,96 (dd, 1H, J = 8,2 / 1,5 Hz), 7,04 à 7,10 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,2 Hz).

EXEMPLE 6

Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]
benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2, à partir de 1,40 g (3,8 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 5(d), on obtient 960 mg (70%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoïque, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 190-191°C.

¹H NMR (DMSO D₆) δ 1,29 (s, 6H), 1,69 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,04 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,75 (s, 2H), 6,96 à 6,99 (m, 2H), 7,06 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 7

4-[3-hydroxy-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

(a) 3-bromo-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-ol.

Dans un tricol, sous atmosphère d'argon, on introduit 13,40 g (100,0 mmoles) de chlorure d'aluminium, et 100 ml de dichlorométhane. On ajoute goutte à goutte une solution composée de 34,60 g (199,0 mmoles) de 3-bromophénol, 89,00 g (486,0 mmoles) de dichloro-2,5-diméthyl-2,5-hexane et 300 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité pendant seize heures à la température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait par du dichlorométhane, lave à l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange composé de 80% d'heptane et de 20% de dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 30,00 g (53%) du composé attendu, sous la forme de cristaux blancs de point de fusion 93°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,25 (s, 6H), 1,38 (s, 6H), 1,57 à 1,69 (m, 4H), 4,78 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

(b) 5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-ol.

5

Dans un tricol, on introduit 12,93 g (106,0 mmoles) d'acide phényl boronique, 20,00 g (70,7 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 7(a), 400 ml de DME et 70 ml d'une solution aqueuse de carbonate de potassium (2M). On dégaze le milieu réactionnel par barbotage d'argon et ajoute 4,08 g (3,5 mmoles) de tetrakistriphénylphosphinepalladium(0) et chauffe à 90°C pendant huit heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait par de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par de l'heptane. Après évaporation des solvants, on recueille 13,44 g (68%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 121°C.

10

15

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,65 à 1,73 (m, 4H), 4,77 (s, 1H), 6,69 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,24 à 7,52 (m, 3H), 7,53 (d, 2H, J = 8,5 Hz).

20

(c) trifluoro-méthanesulfonate de 5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yle.

25

30

35

Dans un tricol et sous argon, on introduit 13,44 g (47,9 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 7(b), 100 ml de dichlorométhane et 9,95 g (81,5 mmoles) de N,N-diméthyl-4-aminopyridine. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte 12,1 ml (71,9 mmoles) d'anhydride triflique. La température est remontée naturellement à la température ambiante en seize heures, et le milieu réactionnel est évaporé à sec. On ajoute de l'acétate d'éthyle, et acidifie à pH 3 avec de l'acide chlorhydrique 1N. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique lavée à l'eau puis à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et les solvants évaporés. On obtient 19,29 g (97%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 110°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,35 (s, 6H), 1,45 (s, 6H), 1,71 (s, 4H), 7,35 à 7,55 (m, 7H).

(d) 5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalène-1-carboxylate de méthyle.

5 Dans une bombe à hydrogèner, on introduit 16,12 g (39,1 mmol) du triflate obtenu à l'exemple 7(c), 1,61 g (3,9 mmol) de 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (DPPP), 440 mg (1,9 mmol) d'acétate de palladium, 130 ml de DMF, 10,9 ml (78,2 mmol) de triéthylamine et 17,1 ml (390,8 mmol) de méthanol. Le milieu réactionnel est confiné sous une
10 pression de quatre bars de monoxyde de carbone et chauffé sous agitation à 70°C pendant sept heures. Le mélange est refroidi, évaporé au maximum, repris par une solution saturée de chlorure de sodium, extrait par de l'acétate d'éthyle, lavé à l'aide d'une solution diluée d'acide chlorhydrique, puis à l'eau, la phase organique est séchée sur sulfate de
15 magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec de l'heptane. Après évaporation des solvants, on recueille 7,60 g (60%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 118°C.

1H NMR (CDCl₃) δ 1,35 (s, 6H), 1,40 (s, 6H), 1,65 à 1,69 (m, 2H), 1,76 à
20 1,80 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,30 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,34 à 7,46 (m, 3H), 7,59 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

(e) (5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalène-1-yl)-méthanol.

25 Dans un tricol de 1l, on introduit 80 ml d'éther éthylique et 2,68 g (70,7 mmol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, puis on introduit goutte à goutte 7,60 g (23,5 mmol) du composé obtenu à l'exemple 7(d), en solution dans 80 ml
30 d'éther éthylique. Le milieu réactionnel est agité pendant seize heures à la température ambiante, puis on ajoute goutte à goutte une solution saturée de chlorure de sodium, filtre sur Célite, ajoute de l'eau et de l'éther éthylique. Le produit est extrait par de l'éther éthylique, la phase organique lavée à l'eau jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de
35 magnésium, filtrée, et les solvants évaporés. On recueille 6,82 g (98%) du composé attendu, sous la forme de cristaux blancs de point de fusion 80-82°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,36 (s, 6H), 1,45 (s, 6H), 1,61 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 1,71 (s, 4H), 4,95 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,30 à 7,36 (m, 1H), 7,43 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,58 à 7,61 (m, 3H).

- 5 (f) 5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalène-1-carboxaldéhyde.

Dans un ballon de un litre, on mélange 6,56 g (22,2 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 7(e), 38,73 g (445,6 mmoles) d'oxyde de manganèse et 500 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité pendant vingt heures à la température ambiante, puis on filtre l'oxyde de manganèse et lave par du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 4,44 g (68%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre jaune de point de fusion 113°C.

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,37 (s, 6H), 1,57 (s, 6H), 1,75 (s, 4H), 7,33 à 7,48 (m, 3H), 7,58 à 7,62 (m, 2H), 7,77 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2,2 Hz).

- (g) 1-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalène-1-yl)-
20 3-triméthylsilanyl-prop-2-yn-1-ol.

Dans un tricol, on introduit 2,43 ml (17,2 mmoles) de triméthylsilylacétylène et 25 ml de THF. A -78°C et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte une solution composée de 6,89 ml (17,2 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane), et laisse revenir à la température ambiante. Cette solution est introduite goutte à goutte dans une solution froide (-78°C), composée de 4,20 g (14,4 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 7(f) et de 25 ml de THF. On laisse le milieu réactionnel revenir à la température ambiante, verse sur une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On obtient 5,60 g (100%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 145°C.

- 30 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,34 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,66 à 1,76 (m, 4H), 2,19 (br s, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,30 à 7,36 (m, 1H), 7,41 à 7,47 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

(h) 1-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-2-yn-1-ol.

On mélange dans un tricol de 500 ml, 5,60 g (14,3 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 7(g) avec 30 ml de THF, et on ajoute goutte à goutte 15,8 ml (17,4 mmoles) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1,1 M dans le THF). On agite à la température ambiante pendant une heure, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 4,07 g (89%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,34 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,66 à 1,75 (m, 4H), 2,30 (br s, 1H), 2,59 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,16 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,31 à 7,37 (m, 1H), 7,41 à 7,47 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

(i) 4-[3-hydroxy-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 4,07 g (12,8 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 7(h) avec 3,53 g (12,8 mmoles) de 4-iodobenzoate d'éthyle, on obtient 4,57 g (77%) de 4-[3-hydroxy-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle, sous la forme d'une poudre orange de point de fusion 121°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,35 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,37 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,67 à 1,80 (m, 4H), 2,45 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 4,35 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,30 à 7,36 (m, 1H), 7,41 à 7,49 (m, 4H), 7,57 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,96 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

EXEMPLE 8

5 Acide 4-[3-hydroxy-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2, à partir de 3,60 g (7,7 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 7(i), on obtient 3,32 g (98%) d'acide 4-[3-
10 hydroxy-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque, sous la forme d'une poudre beige-orangée de point de fusion 250°C.

¹H NMR (DMSO D6) δ 1,12 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,43 à 1,55 (m, 4H), 5,97 (br s, 1H), 7,13 à 7,19 (m, 1H), 7,25 à
15 7,33 (m, 4H), 7,36 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 12,92 (br s, 1H).

EXEMPLE 9

20

Acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque.

25

Dans un ballon d'un litre et sous atmosphère d'azote, on introduit 2,00 g (4,6 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 8, 1,45 ml (9,1 mmoles) de triéthylsilane, 30 ml de dichlorométhane et 3,5 ml d'acide trifluoroacétique. Le milieu réactionnel est agité pendant deux heures à
30 la température ambiante, hydrolysé à l'aide d'une solution d'HCl 1N, et le produit extrait par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange composé de 50% d'acétate d'éthyle et 50% d'heptane. Après
35 évaporation des solvants, on recueille 370 mg (19%) d'acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion

228°C.

¹H NMR (DMSO D6) δ 1,22 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 4,00 (s, 2H), 7,24 à 7,27 (m, 2H), 7,33 à 7,41 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,2 Hz).

5

EXEMPLE 10

10 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

(a) 1-méthoxy-3-(3-méthyl-but-2-énylsulfanyl)-benzène.

15

Dans un ballon de un litre et sous atmosphère d'azote, on introduit 50,45 g (360,0 mmoles) de 3-méthoxythiophénol, 360 ml d'acétone, 14,40 g (360,0 mmoles) de soude en pastilles, et chauffe au reflux pendant trois heures. On ajoute goutte à goutte une solution composée de 53,65 g (360,0 mmoles) de 2-méthyl-4-bromo-2-butène et de 60 ml d'acétone. Le reflux est maintenu pendant seize heures et le milieu réactionnel évaporé à sec. On ajoute de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, puis à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et les solvants évaporés. Le résidu obtenu est distillé sous pression réduite (5.10⁻² bar / 113°C), pour obtenir 67,81 g (90%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune pâle.

20

25

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,62 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 3,55 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 3,79 (s, 3H), 5,31 (tt, 1H, J = 7,7 / 1,3 Hz), 6,71 (dt, 1H, J = 8,3 / 1,8 Hz), 6,87 à 6,92 (m, 2H), 7,18 (t, 1H, J = 7,9 Hz).

(b) 5-méthoxy-4,4-diméthyl-thiochromane.

35

Dans un ballon, on introduit 62,00 g (298,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 10(a), 85,00 g (446,0 mmoles) d'acide paratoluènesulfonique et 500 ml de toluène. Le milieu est chauffé à reflux pendant deux heures, refroidi, puis on ajoute de l'eau et de

l'acétate d'éthyle et extrait par de l'acétate d'éthyle. On décante la phase organique, lave à l'eau puis à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, évapore les solvants. On obtient 65,19 g d'une huile jaune que l'on distille sous pression
5 réduite (5.10-2 bar / 120-122°C), pour obtenir 17,40 g (28%) du composé attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,41 (s, 3H), 2,00 à 2,05 (m, 2H), 2,86 à 2,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,58 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 7,9 / 1,2 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

10

(c) 4,4-diméthyl-thiochroman-5-ol.

Dans un ballon, on introduit 17,40 g (83,5 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 10(b), 28,10 g (333,0 mmoles) d'éthanethiolate de sodium et 100 ml de DMF. Le milieu est chauffé à 150°C pendant deux
15 heures, puis agité pendant seize heures à la température ambiante, versé sur un mélange HCl 1N / éther éthylique et extrait par de l'éther éthylique. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de
20 silice, élué avec un mélange composé de 20% d'acétate d'éthyle et de 80% d'heptane. On recueille 14,07 g (87%) du composé attendu, sous la forme d'un solide jaune clair de point de fusion 48°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,45 (s, 3H), 2,01 à 2,07 (m, 2H), 2,86 à 2,91 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,34 (dd, 1H, J = 7,8 / 1,3 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 7,9 /
25 1,2 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

(d) trifluoro-méthanesulfonate de 4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl.

Dans un ballon de 500 ml, et sous courant d'azote, on introduit
30 13,63 g (70,1 mmoles) de 4,4-diméthyl-thiochroman-5-ol obtenu à l'exemple 10(c), 11,14 g (91,2 mmoles) de N,N-diméthylaminopyridine et 100 ml de dichlorométhane. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte 14,16 ml (84,2 mmoles) d'anhydride triflique. Le milieu réactionnel est agité pendant trente minutes à la température ambiante, puis on ajoute une
35 solution d'HCl 1N et du dichlorométhane. Le produit est extrait par du dichlorométhane, la phase organique lavée à l'eau jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. Le résidu obtenu est purifié

par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange composé de 90% d'heptane et 10% d'acétate d'éthyle. Après évaporation des solvants, on recueille 16,32 g (71%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune.

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,46 (s, 3H), 2,01 à 2,06 (m, 2H), 2,93 à 2,98 (m, 2H), 7,00 à 7,12 (m, 3H).

(e) 4,4-diméthyl-thiochroman-5-carboxylate de méthyle.

10 De manière analogue à l'exemple 7(d), à partir de 14,23 g (43,6 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 10(d), on obtient 8,81 g (85%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,39 (s, 3H), 1,91 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,05 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,89 (s, 3H), 6,96 (dd, 1H, J = 7,4 / 1,8 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 7,5 / 1,8 Hz).

(f) (4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-méthanol.

20 Dans un ballon de 500 ml, on mélange 8,81 g (37,3 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 10(e) et 300 ml de toluène. Après refroidissement à -78°C, on coule goutte à goutte une solution (1M dans le toluène) d'hydruure de diisobutylaluminium en maintenant la température à -78°C. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à cette température, puis on ajoute une pâte aqueuse de sulfate de magnésium, 25 agite et extrait par de l'éther éthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et les solvants évaporés. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange composé de 70% d'heptane et 30% d'acétate d'éthyle. Après évaporation des solvants, on recueille 4,37 g (56%) du composé attendu, 30 sous la forme d'une poudre jaune clair de point de fusion 53°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,45 (s, 6H), 2,04 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,87 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,01 à 7,08 (m, 2H), 7,17 à 7,22 (m, 1H).

35 (g) 4,4-diméthyl-thiochroman-5-carboxaldéhyde.

Dans un ballon de 500 ml, on mélange 4,37 g (21,0 mmoles) de

l'alcool obtenu à l'exemple 10(f), 36,47 g (419,5 mmoles) d'oxyde de manganèse et 300 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité pendant vingt heures à la température ambiante, puis on filtre l'oxyde de manganèse sur Celite(et évapore le dichlorométhane. Après évaporation
5 des solvants, on recueille 3,25 g (75%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,54 (s, 6H), 2,03 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,01 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25 à 7,29 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H, J = 7,4 / 1,4 Hz), 10,73 (s, 1H).

10 (h) 1-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-3-triméthylsilanyl-prop-2-yn-1-ol.

De manière analogue à l'exemple 7(g), à partir de 3,25 g (15,7 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 10(g), on obtient 4,79 g (100%) de
15 1-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-3-triméthylsilanyl-prop-2-yn-1-ol, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,16 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,04 à 2,09 (m, 2H), 2,14 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 2,87 à 2,93 (m, 2H), 6,04 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,05 à 7,13 (m, 2H), 7,50 à 7,54 (q, 1H, J = 3,1 Hz).

20 (i) 1-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-prop-2-yn-1-ol.

De manière analogue à l'exemple 7(h), à partir de 4,79 g (15,7 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 10(h), on obtient 3,34 g (89%) de
25 1-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-prop-2-yn-1-ol, sous la forme de cristaux beiges de point de fusion 88°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,49 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,04 à 2,10 (m, 2H), 2,26 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 2,59 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 2,88 à 2,94 (m, 2H), 6,07 (br s, 1H), 7,07 à 7,14 (m, 2H), 7,52 à 7,55 (q, 1H, J = 3,0 Hz).

30 (j) 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

35 De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 3,34 g (14,4 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 10(i) avec 3,97 g (14,4 mmoles) de 4-iodobenzoate d'éthyle, on obtient 4,66 g (85%) de 4-[3-(4,4-diméthyl-

thiochroman-5-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle, sous la forme d'une poudre orangée de point de fusion 108°C.

1H NMR (CDCl₃) δ 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,54 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,08 à 2,13 (m, 2H), 2,28 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 2,90 à 2,96 (m, 2H), 4,37 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,09 à 7,17 (m, 2H), 7,48 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 6,4 / 2,8 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

10 EXEMPLE 11

Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque.

15

De manière analogue à l'exemple 2, à partir de 4,66 g (12,3 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 10(j), on obtient 3,41 g (78%) d'acide 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque, sous la forme d'un solide marron de point de fusion 198°C.

20

1H NMR (CDCl₃) δ 1,54 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,08 à 2,12 (m, 2H), 2,90 à 2,94 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,10 à 7,16 (m, 2H), 7,48 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 6,7 / 2,3 Hz), 7,99 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

25

EXEMPLE 12

Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque.

30

De manière analogue à l'exemple 9, à partir de 2,06 g (5,82 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 11, on obtient 1,00 g (51%) d'acide 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque, sous la forme de cristaux beiges de point de fusion 207 °C.

35

1H NMR (DMSO D₆) δ 1,51 (s, 6H), 2,05 à 2,10 (m, 2H), 2,92 à 2,97 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 7,01 à 7,03 (m, 2H), 7,25 à 7,31 (m, 1H), 7,45 (d, 2H,

$J = 8,3 \text{ Hz}$), 7,97 (d, 2H, $J = 8,3 \text{ Hz}$).

EXEMPLE 13

5

4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

10

(a) 1-bromo-3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-benzène.

15

Dans un tricol de un litre, on introduit 40,00 g (140,2 mmoles) de 2,4-di-tert.butyl-6-bromophénol et 400 ml de DMF. On refroidit la solution obtenue à 5-10°C, ajoute 4,70 g de d'hydrure de sodium et agite à 10°C pendant trente minutes. On ajoute alors goutte à goutte 11,7 ml (154,0 mmoles) d'éther méthylique de chlorométhyle et agite le milieu réactionnel pendant une heure à la température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans un mélange HCl 1N / éther éthylique, extrait par

20

de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 46,00 g (100%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orange.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ 1,28 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,69 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, $J = 2,4 \text{ Hz}$), 7,39 (d, 1H, $J = 2,4 \text{ Hz}$).

25

(b) 3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-benzaldéhyde.

30

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 46,00 g (140,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 13(a) et 500 ml de THF. On ajoute goutte à goutte à -78°C, 61,5 ml (154,0 mmoles) d'une solution de n.butyllithium (2,5M dans l'hexane) et agite trente minutes à cette même température. On ajoute ensuite goutte à goutte 13,0 ml (168,0 mmoles) de DMF, et laisse remonter à la température ambiante. On acidifie le milieu réactionnel avec de l'acide chlorhydrique (1N), extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium,

35

évapore. On recueille 46,00 g (100%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orange.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 3,64 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 7,64 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 10,22 (s, 1H).

(c) 1-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phényl)-3-triméthylsilanyl-prop-2-yn-1-ol.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 18,60 g (190,0 mmoles) de triméthylsilylacétylène, 190 ml de THF et refroidit la solution ainsi obtenue à -78°C. On ajoute goutte à goutte à -70°C, 76,0 ml (190,0 mmoles) d'une solution de n.butyllithium (2,5M dans l'hexane), agit trente minutes à cette même température et remonte à -20°C. On coule goutte à goutte cette solution sur une solution froide (-70°C), composée de 44,00 g (158,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 13(b) en solution dans 550 ml de THF anhydre. La température du milieu réactionnel est remontée à la température ambiante en deux heures, puis on acidifie le milieu réactionnel avec de l'acide chlorhydrique (1N), extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 59,00 g (100%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orange.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,12 (s, 9H), 1,18 (s, 9H), 3,49 (s, 3H), 3,81 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 4,68 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,88 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 5,55 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,5 Hz).

(d) 1-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phényl)-prop-2-yn-1-ol.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 58,00 g (154,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 13(c), 300 ml de THF et coule goutte à goutte une solution (1M dans le THF) de fluorure de tétrabutylammonium. On agit pendant deux heures à la température ambiante, puis on acidifie le milieu réactionnel avec de l'acide chlorhydrique (1N), extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 6,20 g (13%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orange et 12,00 g (30%) de 1-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phényl)-prop-2-yn-1-ol, sous la forme d'une huile orange.

¹H NMR du composé attendu (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 2,61 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 3,70 (s, 3H), 3,90 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,90 (d, 1H, J =

6,3 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 5,79 (dd, 1H, J = 5,4 / 2,3 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,5 Hz).

1H NMR du 1-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phényl)-prop-2-yn-1-ol (CDCl₃) d
1,30 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 2,72 (br s, 1H), 2,80 (d, 1H, J = 2,3 Hz),
5 4,94 à 5,05 (m, 1H), 5,66 (br s, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,32 (d,
1H, J = 2,4 Hz).

(e) 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

10

Dans un ballon, on introduit successivement 6,00 g (19,7 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 13(d), 5,40 g (19,7 mmoles) de 4-iodobenzoate d'éthyle et 40 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est dégazé à l'azote pendant vingt minutes, puis on ajoute 375 mg de CuI, et 700 mg de
15 chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II). On agite à la température ambiante pendant cinq heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, acidifie par de l'acide chlorhydrique 1N, extrait par de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur
20 colonne de silice, élué par un mélange composé de 10% d'acétate d'éthyle et de 90% d'heptane. Après évaporation des solvants, on recueille 6,00 g (69%) de 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle, sous la forme d'une poudre orangée de point de fusion 89-91°C.

25 1H NMR (CDCl₃) d 1,34 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,41 (s, 9H), 3,73 (s, 3H), 4,09 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,37 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,93 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 5,12 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 6,00 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,99 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

30

EXEMPLE 14

Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2, à partir de 1,50 g (3,3 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 13(e), on obtient 1,20 g (85%) d'acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 197°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 3,73 (s, 3H), 4,35 (br s, 1H), 4,97 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 5,12 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 6,00 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,00 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 15

4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 13(e), par réaction de 10,00 g (38,4 mmoles) de 1-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phényl)-prop-2-yn-1-ol obtenu à l'exemple 13(d) avec 10,60 g (38,4 mmoles) de 4-iodobenzoate d'éthyle, on obtient 5,00 g (32%) de 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle, sous la forme d'un solide blanc cassé de point de fusion 142-144°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,44 (s, 9H), 2,80 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 4,37 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,90 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 7,34 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,02 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 16

4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phényl)-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

5

De manière analogue à l'exemple 9, à partir de 3,00 g (7,3 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 15, on obtient 1,30 g (45%) de 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phényl)-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 113-115°C.

10

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,44 (s, 9H), 3,80 (s, 2H), 4,37 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,77 (br s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

15

EXEMPLE 17

4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

20

(a) 1-bromo-3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-benzène.

25

De manière analogue à l'exemple 13(a), à partir de 25,00 g (87,6 mmoles) de 2,4-di-tert-butyl-6-bromophénol et de 13,70 g (96,4 mmoles) d'iode de méthyle, on obtient 27,00 g (100%) de 1-bromo-3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-benzène, sous la forme d'une huile orange.

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,29 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 3,91 (s, 3H), 7,27 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

(b) 3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-benzaldéhyde.

35

De manière analogue à l'exemple 13(b), à partir de 25,00 g (83,5 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 17(a), on obtient 21,00 g (100%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orange.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,93 (s, 3H), 7,61 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 10,34 (s, 1H).

(c) 1-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-triméthylsilanyl-prop-2-yn-1-ol.
5

De manière analogue à l'exemple 13(c), à partir de 21,00 g (85,0 mmol) du composé obtenu à l'exemple 17(b), on obtient 30,00 g (100%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 104-106°C.
10

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,13 (s, 9H), 1,20 (s, 9H), 2,39 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 3,69 (s, 3H), 5,59 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 2,5 Hz).

(d) 1-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-prop-2-yn-1-ol.
15

De manière analogue à l'exemple 13(d), à partir de 23,00 g (66,0 mmol) du composé obtenu à l'exemple 17(c), on obtient 25,00 g (100%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orange.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 2,63 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 3,88 (s, 3H), 5,81 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 2,5 Hz).
20

(e) 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.
25

De manière analogue à l'exemple 13(e), par réaction de 23,30 g (85,0 mmol) du composé obtenu à l'exemple 17(d), avec 23,50 g (85,0 mmol) de 4-iodobenzoate d'éthyle, on obtient 20,00 g (55%) de 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle, sous la forme d'une poudre grise de point de fusion 101-103°C.
30

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,34 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, J = 5,2 Hz), 1,42 (s, 9H), 2,74 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 3,93 (s, 3H), 4,37 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,04 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,99 (d, 2H, J = 8,4 Hz).
35

EXEMPLE 18

5 Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2, à partir de 5,00 g (11,8 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 17(e), on obtient 4,50 g (96%) d'acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque, sous la forme d'un solide jaune clair de point de fusion 208-209°C.

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,29 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 3,83 (s, 3H), 5,80 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,19 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,93 (d, 2H, J = 8,3 Hz),

15 13,14 (br s, 1H).

EXEMPLE 19

20

Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-prop-1-ynyl]-benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 9, à partir de 1,50 g (3,8 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 18, on obtient 1,40 g (97%) d'acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-prop-1-ynyl]-benzoïque, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 237-239°C.

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,99 (d, 2H, J = 8,2 Hz).

30

EXEMPLE 20

5 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

(a) 2-tert-butyl-4-bromophénol.

10 Dans un tricol de 250 ml, on mélange 80,00 g (426,0 mmoles) de 4-bromophénol et 8,00 g de résine sulfonique acide DOWEX 50WX8. Le mélange est chauffé à 80°C et on fait passer un courant d'isobutylène pendant 30 heures. Le milieu réactionnel est refroidi et le résidu est purifié par passage sur colonne de silice, élué par un mélange composé de 95% de
15 dichlorométhane et de 5% d'heptane. On recueille 88,00 g (90%) du composé attendu sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 4,79 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 8,4 / 2,4 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

20 (b) 3-tert-butyl-biphényl-4-ol.

De manière analogue à l'exemple 7(b), par réaction de 40,00 g (175,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 20(a) avec 34,60 g (283,0 mmoles) d'acide phénylboronique, on obtient 27,00 g (68%) du composé attendu,
25 sous la forme d'une huile brune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 4,99 (s, 1H), 6,74 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,41 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 1,4 Hz).

30 (c) 5-bromo-3-tert-butyl-biphényl-4-ol.

Dans un ballon, on introduit 27,00 g (120,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 20(b) et 120 ml de dichlorométhane. On refroidit à 0°C, ajoute goutte à goutte 6,4 ml (131,0 mmoles) de brome et agite dix
35 minutes à 0°C. On ajoute une solution saturée de thiosulfate de sodium, extrait par du dichlorométhane, décante la phase organique, lave à l'eau jusqu'à pH neutre, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille

32,00 g (88%) du produit attendu, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 5,83 (s, 1H), 7,28 à 7,34 (m, 1H), 7,40 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,49 à 7,53 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 2,2 Hz).

5

(d) 5-bromo-3-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényle.

De manière analogue à l'exemple 13(a), par réaction de 7,30 g (24,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 20(c) avec 2,0 ml (26,4 mmoles) d'éther méthylique de chlorométhyle, on obtient 8,00 g (100%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orange.

10

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 3,71 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,34 à 7,46 (m, 3H), 7,51 à 7,54 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

15

(e) 5-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényl-3-carboxaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 3(a), à partir de 7,80 g (23,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 20(d), on obtient 4,31 g (63%) du composé attendu, sous la forme d'un solide jaune de point de fusion 92-94°C.

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,49 (s, 9H), 3,66 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 7,38 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,44 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 10,27 (s, 1H).

25

(f) 1-(5-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényl-3-yl)-3-triméthylsilanyl-prop-2-yn-1-ol.

De manière analogue à l'exemple 7(g), à partir de 4,30 g (14,4 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 20(e), on obtient 4,00 g (70%) du composé attendu, sous la forme d'un solide jaune de point de fusion 90-91°C.

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,21 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 3,74 (s, 3H), 3,87 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,96 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 5,15 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 5,84 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,46 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 7,59 à 7,62 (m, 3H), 7,96 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

35

(g) 1-(5-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényl-3-yl)-prop-2-yn-1-ol.

De manière analogue à l'exemple 7(h), à partir de 4,00 g (10,1 mmol) du composé obtenu à l'exemple 20(f), on obtient 3,27 g (100%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orange.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,37 (s, 9H), 2,55 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 3,66 (s, 3H), 4,89 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 5,07 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 5,79 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,24 à 7,46 (m, 3H), 7,50 à 7,54 (m, 3H), 7,85 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

(h) 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 3,20 g (9,9 mmol) du composé obtenu à l'exemple 20(g) avec 3,00 g (10,8 mmol) de 4-iodobenzoate d'éthyle, on obtient 3,00 g (65%) de 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle, sous la forme d'une huile brune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,46 (s, 9H), 3,76 (s, 3H), 3,99 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,37 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,99 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 5,17 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,57 à 7,61 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 7,98 (d, 2H, J = 8,1 Hz).

EXEMPLE 21

Acide 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2, à partir de 1,50 g (3,2 mmol) du composé obtenu à l'exemple 20(h), on obtient 970 mg (70%) d'acide 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 162-164°C.

¹H NMR (DMSO D₆) δ 1,44 (s, 9H), 3,63 (s, 3H), 5,11 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 5,18 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 5,94 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,52 à 7,55 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,91 (d, 2H, J =

8,1 Hz), 13,14 (s, 1H).

EXEMPLE 22

5 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

(a) 5-bromo-3-tert-butyl-4-méthoxy-biphényle.

10 De manière analogue à l'exemple 13(a), par réaction de 4,00 g (13,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 20(c) avec 890 µl (14,3 mmoles) d'iodure de méthyle, on obtient 4,09 g (98%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune.

1H NMR (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 3,97 (s, 3H), 7,34 à 7,54 (m, 5H), 7,47 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

(b) 5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-carboxaldéhyde.

20 De manière analogue à l'exemple 3(a), à partir de 3,80 g (12,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 22(a), on obtient 2,29 g (71%) du composé attendu, sous la forme d'un solide jaune de point de fusion 45°C.

1H NMR (CDCl₃) δ 1,47 (s, 9H), 3,99 (s, 3H), 7,32 à 7,59 (m, 5H), 7,79 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 10,40 (s, 1H).

25 (c) 1-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-3-triméthylsilanyl-prop-2-yn-1-ol.

30 De manière analogue à l'exemple 7(g), à partir de 2,29 g (8,5 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 22(b), on obtient 2,00 g (64%) du composé attendu, sous la forme d'un solide jaune de point de fusion 94-96°C.

1H NMR (CDCl₃) δ 0,21 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 2,56 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 3,96 (s, 3H), 5,86 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,46 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

(d) 1-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-prop-2-yn-1-ol.

De manière analogue à l'exemple 7(h), à partir de 2,00 g (5,5 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 22(c), on obtient 1,52 g (95%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 2,57 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 3,87 (s, 3H), 5,79 (br s, 1H), 7,24 à 7,40 (m, 6H), 7,74 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

(e) 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 1,50 g (5,1 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 22(d) avec 1,55 g (5,6 mmoles) de 4-iodobenzoate d'éthyle, on obtient 1,88 g (83%) de 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle, sous la forme d'une huile rougeâtre.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,39 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,46 (s, 9H), 2,67 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 3,99 (s, 3H), 4,37 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,34 à 7,60 (m, 8H), 7,85 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 23

Acide 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2, à partir de 1,88 g (4,2 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 22(e), on obtient 1,25 g (72%) d'acide 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 165-167°C.

¹H NMR (DMSO D₆) δ 1,42 (s, 9H), 3,90 (s, 3H), 5,88 (br s, 1H), 6,32 (br s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,45 à 7,51 (m, 3H), 7,54 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,91 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

EXEMPLE 24

5 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-méthoxy-prop-1-ynyl]-benzoate
d'éthyle.

(a) 1-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-1-méthoxy-prop-2-yne.

10

De manière analogue à l'exemple 13(a), par réaction de 1,30 g (5,0 mmol) de 1-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phényl)-prop-2-yn-1-ol obtenu à l'exemple 13(d) avec 340 μ l (5,5 mmol) d'iodure de méthyle, on obtient 600 mg (41%) du composé attendu, sous la forme d'un solide jaune de point

15

de fusion 68-70°C.
1H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 2,58 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 3,47 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,34 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 2,5 Hz).

20

(b) 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-méthoxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 220 mg (0,8 mmol) du composé obtenu à l'exemple 24(a) avec 220 mg (0,8 mmol) de 4-iodobenzoate d'éthyle, on obtient 260 mg (74%) de 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-méthoxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle, sous la

25

forme d'une huile orange.
1H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 1,38 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,41 (s, 9H), 3,53 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,37 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,57 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

30

EXEMPLE 25

5 Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-méthoxy-prop-1-ynyl]-
benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2, à partir de 260 mg (0,6 mmole)
du composé obtenu à l'exemple 24(b), on obtient 180 mg (73%) d'acide 4-
10 [3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-méthoxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,
sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 162-164°C.
1H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 3,54 (s, 3H), 3,88 (s, 3H),
5,58 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,62
(d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

15

EXEMPLE 26

20 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 4,00 g (18,5
mmoles) du composé obtenu à l'exemple 5(c) avec 3,88 g (14,8 mmoles) de
25 4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 1,66 g (25%) de 4-[3-(4,4-diméthyl-
thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzoate de méthyle, sous la forme d'une
poudre jaune de point de fusion 92°C.

1H NMR (CDCl₃) δ 1,35 (s, 6H), 1,96 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,05 (t, 2H, J =
6,2 Hz), 3,77 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,07 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,33 (d,
30 1H, J = 7,0 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,97
(d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 276-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-nicotinate d'éthyle.

5

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 1,00 g (4,6 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 5(c) avec 1,41 g (5,1 mmoles) de 6-iodo-pyridine-3-carboxylate d'éthyle, on obtient 50 mg (3%) de 6-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-nicotinate d'éthyle, sous la

10

forme d'une huile jaune.
1H NMR (CDCl₃) δ 1,35 (s, 6H), 1,41 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,97 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,06 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,82 (s, 2H), 4,41 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,23 (dd, 1H, J = 8,1 / 2,1 Hz), 9,16 (d, 1H, J = 1,8 Hz).

15

EXEMPLE 28

20

4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 2,00 g (9,3 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 5(c) avec 1,88 g (10,2 mmoles) de 4-bromobenzaldéhyde, on obtient 90 mg (5%) de 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzaldéhyde, sous la forme d'une poudre jaune de point de fusion 55-63°C.

25

1H NMR (CDCl₃) δ 1,34 (s, 6H), 1,95 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,05 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 7,5 / 1,2 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 7,1 / 1,3 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 9,94 (s, 1H).

30

EXEMPLE 294-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-phénol.

5

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 1,00 g (4,6 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 5(c) avec 880 mg (5,1 mmoles) de 4-bromophénol, on obtient 286 mg (20%) de 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-phénol, sous la forme d'une poudre jaune de point de fusion 95°C.

10

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 6H), 1,94 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,72 (s, 2H), 6,75 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,27 à 7,34 (m, 3H), 7,46 (d, 1H, J = 7,4 Hz).

15

EXEMPLE 30

20 4-[3-(5-tert-butyl-4-hydroxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle.

Dans un tricol de 100 ml, et sous courant d'azote, on introduit 1,44 g (3,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 20(h), et 15 ml d'éthanol. On ajoute goutte à goutte 830 µl (15,0 mmoles) d'acide sulfurique concentré. Le milieu réactionnel est agité pendant trois heures à la température ambiante, puis on ajoute de l'eau, extrait par de l'éther éthylique, lave la phase organique à l'eau jusqu'à pH neutre, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore les solvants. On recueille 1,25 g (100%) de 4-[3-(5-tert-butyl-4-hydroxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle, sous la forme d'une huile rougeâtre.

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,40 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,48 (s, 9H), 4,38 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 5,69 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,38 à 7,44 (m, 3H), 7,52 à 7,56 (m, 5H), 7,97 (s, 1H), 8,00 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

35

EXEMPLE 31Acide 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque.

5

De manière analogue à l'exemple 9, à partir de 700 mg (1,7 mmole) du composé obtenu à l'exemple 23, on obtient 508 mg (75%) d'acide 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 229-231°C.

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 3,89 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,40 à 7,49 (m, 5H), 7,56 à 7,60 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

15

Exemples de compositions pharmaceutiques et cosmétiques.

Dans les exemples suivants, on a illustré diverses formulations pharmaceutiques et cosmétiques à base des composés actifs selon l'invention.

20

A - VOIE ORALE

(a) Comprimé de 0,2 g

	- Composé préparé à l'exemple 2.....	0,001 g
25	- Amidon.....	0,114 g
	- Phosphate bicalcique.....	0,020 g
	- Silice.....	0,020 g
	- Lactose.....	0,030 g
	- Talc.....	0,010 g
30	- Stéarate de magnésium.....	0,005 g

Le composé selon l'exemple 2 peut être avantageusement remplacé par la même quantité d'un des composés selon les exemples 4, 6, 11, 12, 21, 25 ou 31.

35

(b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml

- Composé préparé à l'exemple 4.....	0,001 g
--------------------------------------	---------

- Glycérine..... 0,500 g
- Sorbitol à 70%..... 0,500 g
- Saccharinate de sodium..... 0,010 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle..... 0,040 g
- 5 - Arôme qs
- Eau purifiée q.s.p..... 5 ml

Le composé selon l'exemple 4 peut être avantageusement remplacé par la même quantité d'un des composés selon les exemples 8, 12, 18 et 19.

10

(c) Comprimé de 0,8 g

- Composé de l'exemple 6..... 0,500 g
- Amidon prégélatinisé..... 0,100 g
- Cellulose microcristalline..... 0,115 g
- 15 - Lactose..... 0,075 g
- Stéarate de magnésium..... 0,010 g

(d) Suspension buvable en ampoules de 10 ml

- Composé de l'exemple 6..... 0,200 g
- 20 - Glycérine..... 1,000 g
- Sorbitol à 70%..... 1,000 g
- Saccharinate de sodium..... 0,010 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle..... 0,080 g
- Arôme qs
- 25 - Eau purifiée q.s.p..... 10 ml

Le composé selon l'exemple 6 peut être avantageusement remplacé par la même quantité d'un des composés selon les exemples 11, 12, 14, 23 ou 25.

30

B - VOIE TOPIQUE

(a) Onguent

- Composé de l'exemple 4..... 0,020 g
- 35 - Myristate d'isopropyle..... 81,700 g
- Huile de vaseline fluide..... 9,100 g
- Silice ("Aérosil 200" vendue par DEGUSSA)..... 9,180 g

(b) Onguent

- Composé de l'exemple 1..... 0,300 g
- Vaseline blanche codex..... 100 g

5 Dans cet exemple, le composé de l'exemple 1 peut être avantageusement remplacé par la même quantité d'un composé selon les exemples 28 et 29.

(c) Crème eau-dans-l'huile non ionique

- Composé de l'exemple 2..... 0,100 g
- 10 - Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires
et d'huiles ("Eucérine anhydre" vendu par BDF) 39,900 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle..... 0,075 g
- p-hydroxybenzoate de propyle..... 0,075 g
- Eau déminéralisée stérile q.s.p..... 100 g

15

(d) Lotion

- Composé de l'exemple 4..... 0,100 g
- Polyéthylène glycol (PEG 400)..... 69,900 g
- Ethanol à 95%..... 30,000 g

20

Dans les exemples (c) et (d) ci-dessus, le composé selon l'exemple 4 peut être avantageusement remplacé par la même quantité d'un des composés selon les exemples 6, 9, 11, 14, 21, 23 et 31.

25 (e) Onguent hydrophobe

- Composé de l'exemple 2..... 0,300 g
- Myristate d'isopropyle..... 36,400 g
- Huile de silicone ("Rhodorsil 47V300" vendu par
RHONE-POULENC) 36,400 g
- 30 - Cire d'abeille..... 13,600 g
- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst" vendu par
GOLDSCHMIDT) 100 g

(f) Crème huile-dans-l'eau non ionique

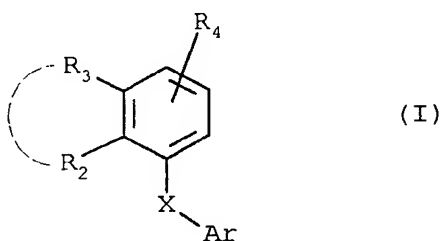
- 35 - Composé de l'exemple 5 1,000 g
- Alcool cétylique..... 4,000 g
- Monostéarate de glycérol..... 2,500 g
- Stéarate de PEG 50..... 2,500 g

- Beurre de karité..... 9,200 g
- Propylène glycol..... 2,000 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle..... 0,075 g
- p-hydroxybenzoate de propyle..... 0,075 g
- 5 - Eau déminéralisée stérile..... 100 g

Dans cet exemple, le composé selon l'exemple 5 peut être avantageusement remplacé par la même quantité d'un des composés selon les exemples 7, 10, 13, 15, 17, 20 ou 22.

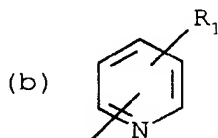
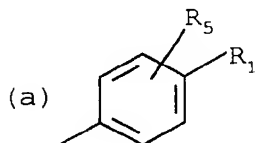
REVENDICATIONS

1. Composés bi-aromatiques reliés par une liaison propynylène ou allénylène, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

Ar représente un radical choisi parmi les formules (a) à (c) suivantes :



Z étant un atome d'oxygène ou de soufre,

R₁ représente -CH₃, -CH₂-O-R₆, -OR₆ ou -COR₇,

R₂ représente -OR₈, -SR₈ ou un radical polyéther si dans ce dernier cas R₄ représente alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀ et est en position ortho ou méta par rapport à la liaison X-Ar,

R₃ représente alkyle inférieur ou

R₂ ou R₃ pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par au moins un méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

R₄ représente H, un halogène, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, -OR₈, un radical polyéther ou aryle,

R₅ représente H, un halogène, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀ ou un radical -OR₈,

R₆ représente H, alkyle inférieur ou un radical -COR₉,

R₇ représente H, alkyle inférieur, ou -OR₁₀,

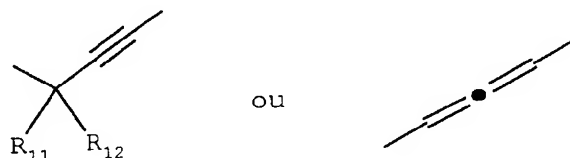
R₈ représente H, alkyle inférieur ou -COR₉,

R₉ représente alkyle inférieur,

R_{10} représente H, alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 - C_{20} , alkényle, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste de sucre,

5 r' et r'' représentent H, alkyle inférieur, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle éventuellement substitué, un reste d'acide aminé ou de sucre ou pris ensemble avec l'atome d'azote forment un hétérocycle,

X représente un radical divalent qui, de droite à gauche ou inversement, a pour formule :



10 R_{11} représentant H ou $-OR_6$, R_6 ayant la même signification que ci-dessus,

R_{12} représentant H ou alkyle inférieur, ou

R_{11} et R_{12} pris ensemble forment un radical oxo ($=O$),

15 et les sels des composés de formule (I) lorsque R_1 représente une fonction acide carboxylique ainsi que les isomères optiques et géométriques des composés de formule (I).

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme d'un sel d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

20 3. Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que le radical alkyle inférieur est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, et hexyle.

25 4. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 - C_{20} , est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, hexyle, heptyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, nonyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

30 5. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical monohydroxyalkyle est choisi dans le groupe constitué par les radicaux 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical polyhydroxyalkyle est choisi dans le

groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxy-pentyle ou le reste du pentaérythritol.

5 7. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés par le fait que le radical polyéther contient de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 atomes d'oxygène ou de soufre et est choisi parmi les radicaux méthoxyméthyl éther, méthoxyéthoxyméthyl éther et méthylthiométhyl éther.

10 8. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro, un alkyle inférieur, un radical CF₃, un radical amino éventuellement protégé par une fonction acétyle ou éventuellement substitué par un ou deux alkyle(s) inférieur(s), un radical alkoxy ou un
15 radical polyéther.

9. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aralkyle est choisi dans le groupe constitué par les radicaux benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

20 10. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical alkényle est choisi dans le groupe constitué par les radicaux contenant de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou deux insaturation(s) éthylénique(s), en particulier le radical allyle.

25 11. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le reste de sucre est choisi dans le groupe constitué par les restes de glucose, de galactose, de mannose ou d'acide glucuronique.

30 12. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le reste d'acide aminé est choisi dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.

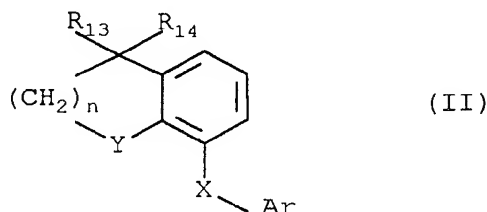
35 13. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le reste de peptides est choisi dans le groupe constitué par les restes de dipeptides ou de tripeptides.

14. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical hétérocyclique est choisi dans le

groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un alkyle en C₁-C₆ ou un mono- ou polyhydroxyalkyle.

15. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que l'atome d'halogène est choisi dans le groupe constitué par le fluor, le chlore et le brome.

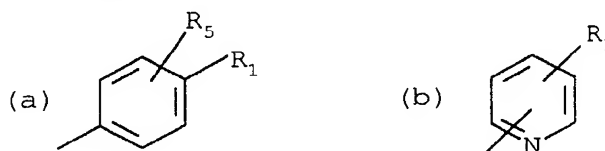
16. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale suivante :



10

dans laquelle :

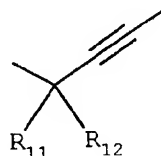
Ar représente un radical de formule (a) ou (b) suivante :



R₁ représente -COR₇,

15 R₅ et R₇ étant tels que définis à la revendication 1,

X représente un radical divalent qui, de droite à gauche ou inversement, a pour formule :



R₁₁ et R₁₂ représentent H,

20 R₁₃ et R₁₄, identiques ou différents, représentent H ou -CH₃,

Y représente un atome d'oxygène ou de soufre, un radical divalent méthylène, éthylidène ou isopropylidène, et

n est 1 ou 2.

17. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par :

25 - 2-Hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoate de méthyle,

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoïque,

5 - 2-Hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl] benzoate de méthyle,

- Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-nyl] benzoïque,

10

- 2-Hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-nyl] benzoate de méthyle,

15 - Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-nyl]benzoïque,

- 4-[3-Hydroxy-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

20 - Acide 4-[3-hydroxy-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

- Acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

25

- 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

30 - Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,

- Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-5-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

35 - 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

- Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,

5 - 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

- 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-phényl)-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

10 - 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

- Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,

15 - Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

20 - 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

- Acide 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxyméthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,

25 - 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

- Acide 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,

30 - 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-méthoxy-prop-1-ynyl]-benzoate d'éthyle,

- Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxy-phényl)-3-méthoxy-prop-1-ynyl]-benzoïque,
- 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzoate de
5 méthyle,
- 6-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-nicotinate
d'éthyle,
- 10 - 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzaldéhyde,
- 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-phénol,
- 4-[3-(5-tert-butyl-4-hydroxy-biphényl-3-yl)-3-hydroxy-prop-1-
15 ynyl]-benzoate d'éthyle,
- Acide 4-[3-(5-tert-butyl-4-méthoxy-biphényl-3-yl)-prop-1-ynyl]-
benzoïque,
- 20 - Acide 4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]benzoïque,
- Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-1-naphtyl)-
prop-1-ynyl] benzoïque,
- 25 - Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-1-
naphtyl)-prop-1-ynyl]benzoïque,
- 2-Hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-ynyl]
benzoate de méthyle,
- 30 - Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylchroman-8-yl)-prop-1-
ynyl] benzoïque,
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochroman-8-yl)-prop-1-
35 ynyl]benzoïque,
- 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzamide,

- N-éthyl-4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzamide,

5 - N-(4-hydroxyphényl)-4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzamide,

- Morpholide de l'acide 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

10

- Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-yl)-prop-2-ynyl]-benzoïque,

15 - Acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-1-yl)-prop-2-ynyl]-benzoïque,

- Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-6-phényl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

20 - Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-6-phényl-chroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

- Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-6-phényl-thiochroman-8-yl)-prop-2-ynyl]-benzoïque,

25

- Acide 4-[3-(4,4-diméthyl-6-p-tolyl-thiochroman-8-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

30 - Acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-2-ynyl]-benzoïque,

- Acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-p-tolyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque,

35 - Acide 4-(3-[3-(4-méthoxy-phényl)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl]-prop-1-ynyl)-benzoïque,

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-p-tolyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque et

5 -Acide 3-hydroxy-4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl)-prop-1-ynyl]-benzoïque.

18. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

10 19. Composés selon la revendication 18 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques.

15 20. Utilisation de l'un au moins des composés tels que définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques.

21. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 17.

20 22. Composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que la concentration en au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 17 est comprise entre 0.001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

25 23. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 17.

24. Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que la concentration en au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 est comprise entre 0,001 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

30 25. Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie selon l'une quelconque des revendications 23 ou 24 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT/FR 98/01238

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D311/58 C07D335/06 C07D405/06 C07C65/28 C07D213/79
 C07D409/06 A61K31/35

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HIROYUKI KAGECHIKA ET AL.: "RETINO BENZOIC ACIDS 2." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 32, 1989, pages 834-840, XP000569539 WASHINGTON US see page 834 - page 840; figure 1; table II ---	1, 15-24
A	WO 96 11902 A (ZENECA) 25 April 1996 see page 51; claims ---	1, 15-24
A	EP 0 661 258 A (CIRD GALDERMA) 5 July 1995 cited in the application see the whole document ---	1-24
A	WO 93 16068 A (ALLERGAN) 19 August 1993 see claims -----	1, 15-24



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 October 1998

Date of mailing of the international search report

16/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01238

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9611902 A	25-04-1996	AU 3616295 A	06-05-1996
		EP 0733033 A	25-09-1996
		JP 9511529 T	18-11-1997
		US 5811459 A	22-09-1998
		ZA 9508622 A	12-04-1996
EP 661258 A	05-07-1995	FR 2713635 A	16-06-1995
		AT 164826 T	15-04-1998
		AU 670217 B	04-07-1996
		AU 7896194 A	10-08-1995
		BR 9405040 A	08-08-1995
		CA 2137896 A	16-06-1995
		DE 69409483 D	14-05-1998
		DE 69409483 T	06-08-1998
		FI 945882 A	16-06-1995
		HU 69176 A	28-08-1995
		JP 2781146 B	30-07-1998
		JP 8119895 A	14-05-1996
		NO 944799 A	16-06-1995
		NZ 264920 A	24-02-1997
		PL 306255 A	26-06-1995
		US 5716624 A	10-02-1998
		ZA 9409178 A	27-07-1995
WO 9316068 A	19-08-1993	US 5264578 A	23-11-1993
		AU 3659193 A	03-09-1993
		CA 2129973 A	19-08-1993
		EP 0636127 A	01-02-1995
		JP 7503733 T	20-04-1995
		US 5468879 A	21-11-1995
		US 5677451 A	14-10-1997
		US 5663347 A	02-09-1997
		US 5750693 A	12-05-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR 98/01238

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D311/58 C07D335/06 C07D405/06 C07C65/28 C07D213/79
C07D409/06 A61K31/35

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	HIROYUKI KAGECHIKA ET AL.: "RETINO BENZOIC ACIDS 2." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 32, 1989, pages 834-840, XP000569539 WASHINGTON US voir page 834 - page 840; figure 1; tableau II	1, 15-24
A	WO 96 11902 A (ZENECA) 25 avril 1996 voir page 51; revendications	1, 15-24
A	EP 0 661 258 A (CIRD GALDERMA) 5 juillet 1995 cité dans la demande voir le document en entier	1-24
A	WO 93 16068 A (ALLERGAN) 19 août 1993 voir revendications	1, 15-24

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 octobre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/10/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem: Internationale No

PCT/FR 98/01238

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
W0 9611902 A	25-04-1996	AU 3616295 A	06-05-1996
		EP 0733033 A	25-09-1996
		JP 9511529 T	18-11-1997
		US 5811459 A	22-09-1998
		ZA 9508622 A	12-04-1996
EP 661258 A	05-07-1995	FR 2713635 A	16-06-1995
		AT 164826 T	15-04-1998
		AU 670217 B	04-07-1996
		AU 7896194 A	10-08-1995
		BR 9405040 A	08-08-1995
		CA 2137896 A	16-06-1995
		DE 69409483 D	14-05-1998
		DE 69409483 T	06-08-1998
		FI 945882 A	16-06-1995
		HU 69176 A	28-08-1995
		JP 2781146 B	30-07-1998
		JP 8119895 A	14-05-1996
		NO 944799 A	16-06-1995
		NZ 264920 A	24-02-1997
		PL 306255 A	26-06-1995
		US 5716624 A	10-02-1998
		ZA 9409178 A	27-07-1995
W0 9316068 A	19-08-1993	US 5264578 A	23-11-1993
		AU 3659193 A	03-09-1993
		CA 2129973 A	19-08-1993
		EP 0636127 A	01-02-1995
		JP 7503733 T	20-04-1995
		US 5468879 A	21-11-1995
		US 5677451 A	14-10-1997
		US 5663347 A	02-09-1997
		US 5750693 A	12-05-1998